

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 21 日 (21.12.2000)

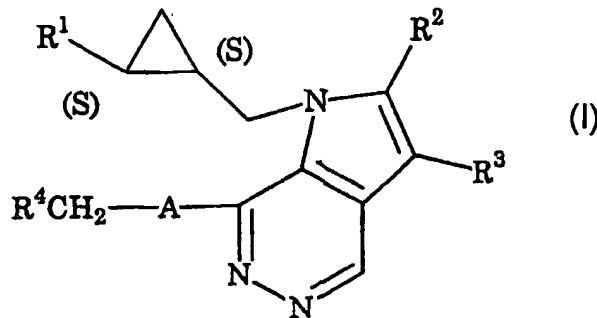
PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/77003 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 487/04, A61K 31/5025, A61P 31/04, 1/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03895
- (22) 国際出願日: 2000 年 6 月 15 日 (15.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/167679 1999 年 6 月 15 日 (15.06.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP). 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-0052 山口県宇部市西本町1丁目12番32号 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 萩原昌彦 (HAGIHARA, Masahiko) [JP/JP]. 柴川信彦 (SHIBAKAWA, Nobuhiko) [JP/JP]. 松延圭二 (MATSUNOBU, Keiji) [JP/JP]. 藤原 寛 (FUJIWARA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒755-0067 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 伊藤圭一 (ITO, Keiichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE PYRROLOPYRIDAZINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 光学活性なピロロピリダジン化合物



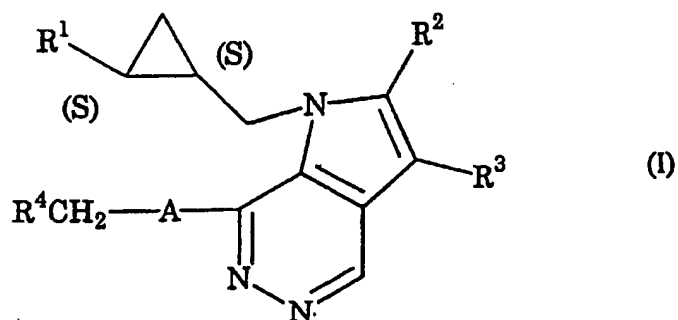
(57) Abstract: Optically active pyrrolopyridazine compounds having the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: (wherein R¹ is alkyl; R² and R³ are each independently alkyl; R⁴ is optionally substituted aryl; and A is imino, oxygen, or sulfur). The compounds and the salts exhibit an excellent inhibitory activity against the secretion of gastric hydrochloric acid, a protective activity for the gastric mucus, and an excellent antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*, and are useful as drugs, particularly preventive or therapeutic agents for ulcerative diseases.

[続葉有]



(57) 要約:

[構成] 一般式



(式中、 R^1 は、アルキル基を示し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なつて、アルキル基を示し、 R^4 は、置換されてもよいアリール基を示し、 A は、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。)を有する光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

[効果] 本発明のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、ヘリコバクター ピロリー (*Helicobacter pylori*) に対する優れた抗菌作用を有し、医薬、特に、潰瘍性疾患の予防若しくは治療剤として有用である。

明細書

光学活性なピロロピリダジン化合物

〔技術分野〕

本発明は、光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩、光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物（特に、潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物）、医薬組成物（特に、潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物）を製造するための光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の使用、光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を温血動物（特に、ヒト）に投与する疾病（特に、潰瘍性疾患）の予防又は治療方法或は光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の製法に関する。

〔背景技術〕

消化性潰瘍は、胃粘膜に対する攻撃因子と防御因子とのバランスが崩れることにより発生すると言われており、攻撃因子である胃酸の分泌を抑制することは、潰瘍の予防、治療に有用である。これまで、胃酸の分泌を抑制するのに有効な薬剤として、抗コリン剤、シメチジン等のヒスタミンH₂受容体拮抗剤、オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤が広く臨床に用いられている。しかしながら、上記薬剤は、優れた潰瘍治療効果を有するものの、使用中断後の潰瘍再発が大きな問題となっている。最近、潰瘍再発とヘリコバクター ピロリー (*Helicobacter pylori*) との関連が指摘されており、実際に、胃酸分泌抑制剤と抗生剤との併用による治療が試みられている。

従って、攻撃因子である胃酸分泌を強力に抑制するとともに胃粘膜保護作用を有し、且つ、ヘリコバクター ピロリー (Helicobacter pylori) に対する抗菌作用を有する化合物は優れた潰瘍疾患の予防剤又は治療剤として期待される。

胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有する化合物としていくつかのピロロピリダジン誘導体が知られ (例えば、W091/17164、W092/06979、W093/08190 等)、又、ヘリコバクター ピロリー (Helicobacter pylori) に対する抗菌作用を併有するピロロピリダジン誘導体も知られている (例えば、特開平 7-247285 号等)。

[発明の開示]

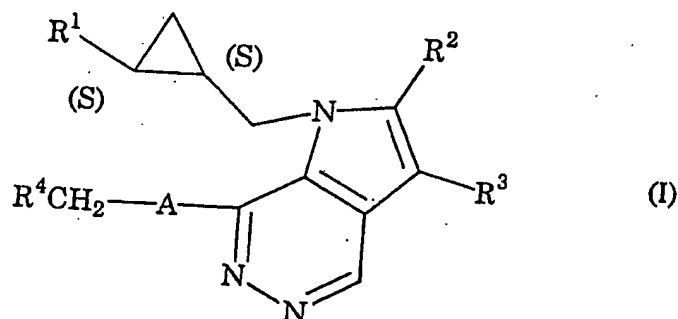
本発明者等は、攻撃因子である胃酸分泌を強力に抑制し、胃粘膜を保護し、更にヘリコバクター ピロリー (Helicobacter pylori) に対する優れた抗菌作用を有する抗潰瘍剤の開発を目指して、ピロロピリダジン誘導体の合成とその薬理活性について長年にわたり鋭意研究を行った結果、ある種の光学活性のトランス-アルキルシクロプロピルメチル基を有するピロロピリダジン誘導体が、強力な胃酸分泌抑制作用及び粘膜保護作用と共に、ヘリコバクター ピロリー (Helicobacter pylori) に対する優れた抗菌作用を有し、更に、対応するラセミ体と比較して、医薬品としての優れた性質を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩、光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物 (特に、潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物)、医薬組成物 (特に、潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物) を製造するための光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の使用、光学活性なピロロピリダジン化合

物又はその薬理上許容される塩の有効量を温血動物（特に、ヒト）に投与する疾病（特に、潰瘍性疾患）の予防又は治療方法或は光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の製法を提供する。

本発明の光学活性なピロロピリダジン化合物は、

一般式



を有する。

上記式中、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、 C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基を示し、

Aは、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。

上記一般式 (I) において、 R^1 、 R^2 及び R^3 の C_1-C_6 アルキル基、 R^4 に含まれる C_1-C_6 アルキル又は R^4 に含まれるハロゲン C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ若しくはハロゲン C_1-C_6 アルコキシの C_1-C_6 アルキル部分は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル又はヘキシル基であり得、好適には、 C_1-C_4 アルキル基であり、更に好

適には、メチル又はエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

R^4 に含まれるハロゲン原子は、例えば、弗素、塩素、臭素又は沃素原子であり得、好適には、弗素、塩素又は臭素原子であり、更に好適には、弗素又は塩素原子である。

R^4 の C_6-C_{10} アリール基は、例えば、フェニル又はナフチル基であり得、好適には、フェニル基である。

置換されたアリール基の置換基の数は、例えば、1乃至5個であり、好適には、1乃至3個であり、更に好適には、1乃至2個であり、特に好適には、1個である。

C_1-C_6 アルキル、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基は、好適には、フェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフルオロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロフェニル、トリクロロフェニル、ナフチル、メチルナフチル、メトキシナフチル、フルオロナフチル、クロロナフチル又はブロモナフチル基であり、更に好適には、フェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、2, 4-若しくは2, 6-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4-若しくは2, 6-ジクロロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル又は2, 4, 6-トリクロロフェニル基であり、更により好適には、4

ーフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル又は2, 4-ジクロロフェニル基であり、最も好適には、4-フルオロフェニル又は4-クロロフェニル基である。

Aは、好適には、酸素又は硫黄原子であり、更に好適には、酸素原子である。

本発明の化合物 (I) の薬理上許容し得る塩は、酸付加塩であり、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；燐酸塩；炭酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ペンタフルオロエタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ブタンスルホン酸塩、ペンタンスルホン酸塩、ヘキサンスルホン酸塩のようなフッ素原子で置換されていてもよい C_1-C_6 のアルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のような C_6-C_{10} のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、安息香酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩のようなカルボン酸塩；又は、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などの酸付加塩であり得、好適には、塩酸塩、硫酸塩又はカルボン酸塩であり、更に好適には、塩酸塩である。

又、本発明の化合物 (I) 又はその塩は、水和物として存在することができ、本発明は、それらの水和物をも包含する。

一般式 (I) を有する化合物において、好適には、

- (1) R^1 が、 C_1-C_4 アルキル基である化合物、
- (2) R^1 が、メチル基である化合物、
- (3) R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、 C_1-C_4 アルキル基であ

る化合物、

(4) R^2 及び R^3 が、同一で、メチル基である化合物、

(5) R^4 が、 C_1-C_4 アルキル、ハロゲン C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_4 アルコキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されたフェニル基である化合物、

(6) R^4 が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されたフェニル基である化合物、

(7) R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される 1 乃至 2 個の置換基で、2 位、4 位及び 6 位からなる群から選択される 1 乃至 2 の置換位が置換されたフェニル基である化合物、

(8) R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される 1 乃至 2 個の置換基で、4 位又は 2, 4-位の置換位が置換されたフェニル基である化合物、

(9) A が、酸素原子又は硫黄原子である化合物、

(10) A が、酸素原子である化合物

をあげることができる。

又、上記 (1) - (2)、(3) - (4)、(5) - (8) 又は (9) - (10) の群においては、番号が多くなるに従って、より好適な化合物を示し [以下の群 (11)-(14) においても同じ。]、 R^1 を群 (1) - (2) から、 R^2 及び R^3 を群 (3) - (4) から、 R^4 を群 (5) - (8) から、そして、A を群 (9) - (10) からそれぞれ選択し、これらのを任意の組合せて得られる化合物も好適であり、例えば、以下のものをあげることができる。

(11) R^1 が、 C_1-C_4 アルキル基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、 C_1-C_4 アルキル基であり、
 R^4 が、 C_1-C_4 アルキル、ハロゲン C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_4 アルコキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されたフェニル基であり、
A が、酸素原子又は硫黄原子である化合物、

(12) R^1 が、メチル基であり、

R^2 及び R^3 が、同一で、メチル基であり、
 R^4 が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されたフェニル基であり、
A が、酸素原子又は硫黄原子である化合物、

(13) R^1 が、メチル基であり、

R^2 及び R^3 が、同一で、メチル基であり、
 R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される 1 乃至 2 個の置換基で、
2 位、4 位及び 6 位からなる群から選択される 1 乃至 2 の置換位が置換されたフェニル基であり、
A が、酸素原子である化合物、

(14) R^1 が、メチル基であり、

R^2 及び R^3 が、同一で、メチル基であり、
 R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される 1 乃至 2 個の置換基で、
4 位又は 2, 4-位の置換位が置換されたフェニル基であり、
A が、酸素原子である化合物。

一般式 (I) における好適な化合物として、次の表 1 に示す化合物を具体的に例示することができる。

8

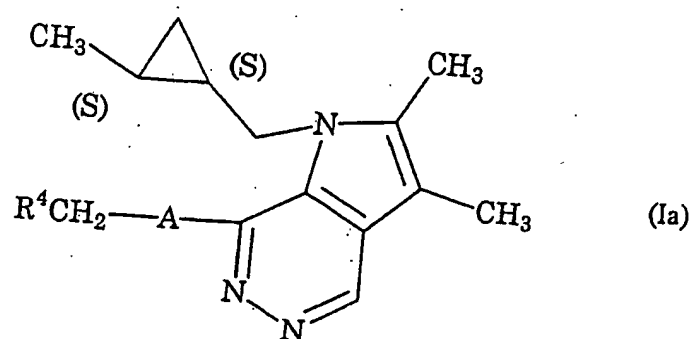


表 1 例示化合物

| 例示化合物番号No. | A | R ⁴ |
|------------|---|------------------------|
| 1 | 0 | Ph |
| 2 | 0 | 2-FPh |
| 3 | 0 | 3-FPh |
| 4 | 0 | 4-FPh |
| 5 | 0 | 2,4-diFPh |
| 6 | 0 | 2,6-diFPh |
| 7 | 0 | 2,4,6-triFPh |
| 8 | 0 | 2-ClPh |
| 9 | 0 | 4-ClPh |
| 10 | 0 | 2,4-diClPh |
| 11 | 0 | 2,4,6-triClPh |
| 12 | 0 | 4-MePh |
| 13 | 0 | 4-CF ₃ Ph |
| 14 | 0 | 4-OMePh |
| 15 | 0 | 4-OCHF ₂ Ph |
| 16 | 0 | 2-Cl-6-FPh |
| 17 | 0 | 2-Cl-4-FPh |

| | | |
|----|----|-----------------------|
| 18 | O | 4-Cl-2-FPh |
| 19 | S | Ph |
| 20 | S | 2-FPh |
| 21 | S | 4-FPh |
| 22 | S | 2,4-diFPh |
| 23 | S | 2,4,6-triFPh |
| 24 | S | 4-ClPh |
| 25 | S | 2,4-diClPh |
| 26 | S | 2,4,6-triClPh |
| 27 | S | 4-CF ₃ Ph |
| 28 | S | 2-Cl-4-FPh |
| 29 | S | 4-Cl-2-FPh |
| 30 | NH | Ph |
| 31 | NH | 4-FPh |
| 32 | NH | 2,4-diFPh |
| 33 | NH | 2,4,6-triFPh |
| 34 | NH | 4-ClPh |
| 35 | NH | 2,4-diClPh |
| 36 | NH | 4-CF ₃ Ph |
| 37 | NH | 2-Cl-4-FPh |
| 38 | NH | 4-Cl-2-FPh |
| 39 | O | 4-OCF ₃ Ph |
| 40 | O | 3-ClPh |
| 41 | O | 4-BrPh |
| 42 | O | 2,6-diClPh |
| 43 | S | 4-OCF ₃ Ph |

| | | |
|----|----|------------------------|
| 44 | S | 4-OCHF ₂ Ph |
| 45 | S | 3-FPh |
| 46 | S | 2-ClPh |
| 47 | S | 4-BrPh |
| 48 | S | 2,6-diFPh |
| 49 | S | 2,6-diClPh |
| 50 | NH | 4-OCF ₃ Ph |
| 51 | NH | 2-FPh |
| 52 | NH | 2-ClPh |
| 53 | NH | 2,6-diFPh |
| 54 | NH | 2,6-diClPh |
| 55 | NH | 2,4,6-triClPh |

上記表において、略号は以下の基を示す。

Me … メチル

Ph … フェニル。

上記表 1 において、好適には、

例示化合物番号 1、2、4、5、7、9、10、11、13、17、
18、19、21、22、23、24、25、28、29、30、31、
32、34、37又は38の化合物であり、更に好適には、

例示化合物番号 1、4、5、7、9、10、17、18、21、22、
24、25、31、32又は34の化合物であり、更により好適には、

例示化合物番号 4、5、9、10、21、22又は24の化合物であ
り、特に好適には、

化合物番号 4 : 7 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 2, 3 - ジメ
チル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] ピロ

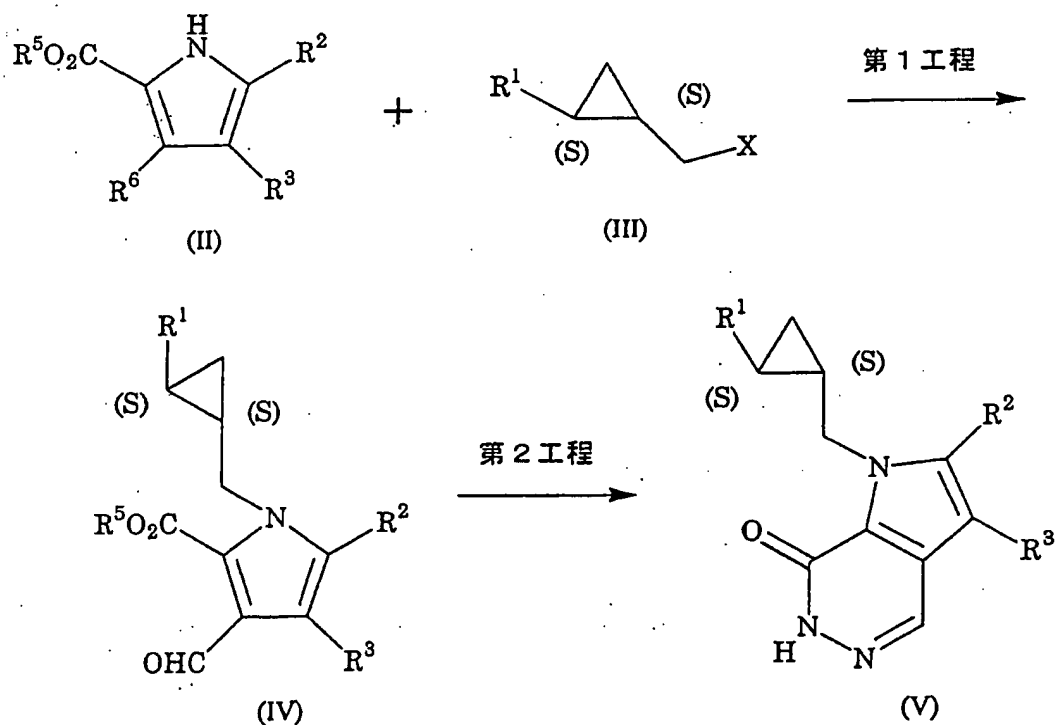
ロ [2, 3-d] ピリダジン、

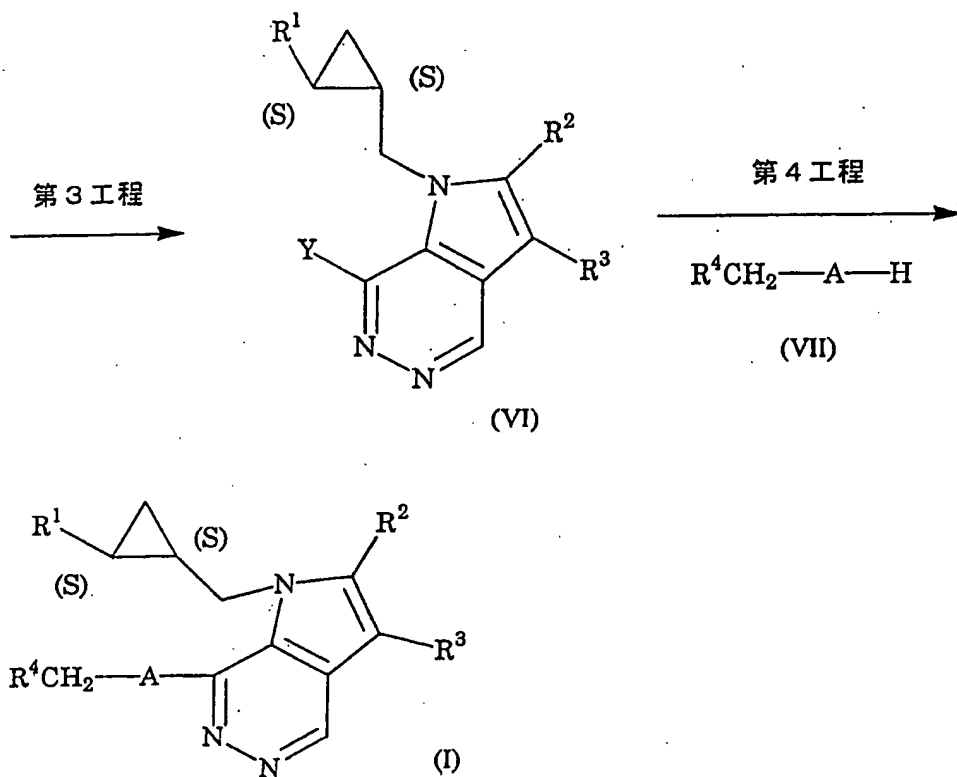
化合物番号 5 : 7 - (2, 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 2, 3 - ジメチル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] ピロロ [2, 3-d] ピリダジン又は

化合物番号 9 : 7 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2, 3 - ジメチル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] ピロロ [2, 3-d] ピリダジン

の化合物である。

本発明のピロロピリダジン誘導体は、以下に記載する方法によって、容易に製造することができる。





上記式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びAは、前述したものと同意義を示し、 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^6 は、水素原子又はホルミル基を示し、Xは、ハロゲン原子（好適には、クロロ、プロモ又はヨード原子）又はメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ブタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、ナフタレンスルホニルオキシ基のような C_1-C_6 アルカン若しくは C_6-C_{10} アリールスルホニルオキシ基（好適には、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ又はp-トルエンスルホニルオキシ基）を示し、Yは、ハロゲン原子（好適には、クロロ、プロモ又はヨード原子）を示す。

第1工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(II)を有する化合物と一般式(III)を有する化合物を反応させ、 R^6 が水素原子の場合には、得られた化合物を更にホルミル化することにより達成される。

化合物(II)と化合物(III)の反応に使用される塩基は、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミンであり得、好適には、アルカリ金属水素化物(特に、水素化ナトリウム)又はアルカリ金属アルコキシド(特に、カリウム *t*-ブトキシド)である。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレン

グリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン又はジオキサン）である。

反応温度は、通常、0℃乃至250℃（好適には、室温乃至150℃）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、1分間乃至50時間（好適には、10分間乃至30時間）である。

又、本反応を効果的に行わせるために、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミドのような第4級アンモニウム塩類；又は18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウン類を添加することもできる。

R⁶が水素原子の場合に、化合物(II)と化合物(III)の反応で得られた化合物をホルミル化する反応は、不活性溶媒の存在下又は不存在下、相当する化合物をビールスマイヤー（Vilsmeier）試薬と反応させることによって行われる。

使用されるビールスマイヤー（Vilsmeier）試薬は、公知であり、例えば、オキシ塩化リン-ジメチルホルムアミド、オキシ臭化リン-ジメチルホルムアミド、オギザリルクロリド-ジメチルホルムアミドのようなハロゲン化剤-ジメチルホルムアミド類であり、好適には、オキシ塩化リン-ジメチルホルムアミドである。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシ

レンような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はジメチルホルムアミドのようなアミド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド、クロロホルム又はジクロロエタン）である。

反応温度は、通常、 -20°C 乃至 150°C （好適には、 0°C 乃至 100°C ）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、15分間乃至12時間（好適には、30分間乃至5時間）である。

第2工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(IV)とヒドラジン又はその水和物を反応させることにより達成される。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；トリエチルアミン、ピリジンのようなアミン類；水；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特に、エタノール）又はカルボン酸類（特に、酢酸）である。

反応温度は、通常、 -50°C 乃至 150°C （好適には、 -10°C 乃至 120°C ）

であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、10 分間乃至 12 時間（好適には、30 分間乃至 5 時間）である。

第 3 工程は、一般式 (VI) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒の存在下又は非存在下、化合物 (V) とハロゲン化剤を反応させることにより達成される。

使用されるハロゲン化剤は、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル、臭化チオニル、オギザリルクロリド、五塩化リン又は五臭化リンであり得、好適には、オキシ塩化リン又は塩化チオニルであり、溶剤を兼ねて、大過剰に使用することもできる。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド類；又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド又はジクロロエタン）である。

反応温度は、通常、0℃乃至 150℃（好適には、室温乃至 120℃）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、30 分間乃至 12 時間（好適には、1 時間乃至 6 時間）である。

又、本反応を効果的に行わせるために、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンのような有

機アミン類を添加することもできる。

第4工程は、目的化合物(I)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(VI)と一般式(VII)を有する化合物を反応させることにより達成され、本工程は、前記第1工程と同様に行われる。

上記記載の各工程において、各反応の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合には、適宜濾去して、溶媒を留去することによって、又は溶媒を留去した後、残留物に水を加え、適当な水不混和性溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することによって目的化合物を分離することができる。また、必要ならば、常法に従って、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により精製することができる。

又、上記第1工程において、光学活性の原料化合物(III)(1S, 2S-体)の代わりに、対応するラセミ体(IIIa、1S, 2S-体と1R, 2R-体の混合物)



(IIIa)

を用いて同様に反応を行って得られる相当するラセミ体化合物(化合物(I)、(IV)、(V)又は(VI)に対応するラセミ体のいずれか)を光学分割することによっても、所望の光学活性体(1S, 2S-体)を製造することができる。光学分割の方法としては、通常の方法、例えば、光学分割カラムを用いるカラムクロマトグラフィー法、優先晶析法、ジアステレオマー塩で分割する方法等を適宜選択して行なうことができる。

更に又、化合物(I)は、常法に従って、酸で処理することによって薬

理上許容される塩に変換することができる。例えば、不活性溶媒（好適には、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類；又はメチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類）中、相当する酸と室温で5分間乃至1時間反応させ、溶媒を留去することによって目的の塩を得ることができる。

原料化合物(II)、(III)及び(IIIa)は、公知であるか公知の方法（例えば、特開平7-247285号、Monatschefte fur Chemie (1973), 104, 925、J. Chem. Soc., Perkin. Trans. II (1979) 287等）に従って製造される。

（発明の効果）

本発明の前記一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用並びにヘリコバクター ピロリー（Helicobacter pylori）に対する優れた抗菌作用を有し、更に、医薬品としての優れた性質を有することから、医薬、特に、消化性潰瘍、急性又は慢性胃潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、胃食道反射疾患、消化不良、胃酸過多症、ゾーリンガー・エリソン症候群等の潰瘍性疾患の予防若しくは治療剤（特に、治療剤）又はヘリコバクター ピロリー（Helicobacter pylori）の感染症の予防若しくは治療剤（特に、治療剤）として有用である。

〔産業上の利用可能性〕

本発明の化合物(I)およびその薬理上許容される塩類を、医薬、特に、上記疾患の予防若しくは治療剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射

剤等による非経口的（好適には、経口的）に投与することができる。これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレ

ゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限1mg（好適には、5mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500mg（好適には、300mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、これに限定されるものではない。

実施例1

7 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 2, 3 - ジメチル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] ピロロ [2, 3 - d] ピリダジン

(a) 3 - ホルミル - 4, 5 - ジメチル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] ピロール - 2 - カルボン酸メチル

3 - ホルミル - 4, 5 - ジメチルピロール - 2 - カルボン酸メチル 5.79g(31.9 ミリモル)及び18 - クラウン - 6 0.41g(1.55 ミリモル)のテトラヒドロフラン(130ml)溶液にカリウム t - ブトキシド 3.94g(35.1 ミリモル)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、50℃で、(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチルブロミド 5.71g(38.3 ミリモル)を30分間かけて滴下した後、還流下で3時間加熱した。その後、カリウム t - ブトキシド 0.36g(3.22 ミリモル)と (1 S,

2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチルブロミド 0.48g (3.21 ミリモル) を追加し、更に、1 時間加熱した。反応液を氷水中に注加し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して、標題化合物 8.26g (100%) を淡茶色油状物として得た。

マススペクトル (C I, m/z): 250 ($M^+ + 1$)。

NMR スペクトル ($CDCl_3$, δ ppm): 0.25 (dt; $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}, 1\text{H}$), 0.48 (dt; $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}, 1\text{H}$), 0.71-0.80 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 1.00 (d; $J=6\text{Hz}, 3\text{H}$), 2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.25 (d; $J=7\text{Hz}, 2\text{H}$), 10.43 (s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$ ($C=1.02$, EtOH)。

(b) 2, 3 - ジメチル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] - 6, 7 - ジヒドロピロロ [2, 3 - d] ピリダジン - 7 - オン

3 - ホルミル - 4, 5 - ジメチル - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピルメチル] ピロール - 2 - カルボン酸メチル 7.96g (31.9 ミリモル) の酢酸 (38ml) 溶液に、室温で、ヒドラジン - 水和物 1.92g (38.4 ミリモル) を加え、90°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、氷水に注加した。生成した粗結晶をろ取し、水洗した後、クロロホルム / メタノール (= 9 / 1) 溶液に溶解した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。濃縮液にトルエン / ヘキサンを加え、析出した結晶をろ取して、標題化合物 7.02g (95.0%) を淡黄白色粉末晶として得た。

マススペクトル (C I, m/z): 232 ($M^+ + 1$)。

NMR スペクトル ($CDCl_3$, δ ppm): 0.22 (dt; $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}, 1\text{H}$), 0.64 (dt, $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}, 1\text{H}$), 0.86-0.95 (m, 2H), 0.98 (d; $J=5\text{Hz}, 3\text{H}$),

2. 21 (s, 3H), 2. 35 (s, 3H), 4. 44 (d; J=7Hz, 2H), 8. 05 (s, 1H), 9. 97 (s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +11.2^\circ$ (C=0.50, EtOH)。

(c) 7-クロロ-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン

2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]-6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリダジン-7-オン 6.95g (30.1ミリモル)にオキシ塩化リン 55ml (590ミリモル)を添加し、90℃で3.5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、氷水に滴下した。この水溶液を5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧濃縮した。濃縮液にヘキサンを加え、析出した結晶をろ取して、標題化合物 6.90g (92.0%)を淡黄色粉末晶として得た。

マスマスペクトル(CI, m/z): 250 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 0.29(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.54(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.73-1.02(m, 5H), 2.30(s, 3H), 2.43(s, 3H), 4.44(d; J=6Hz, 2H), 9.15(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +12.3^\circ$ (C=1.01, EtOH)。

(d) 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン

水素化ナトリウム 0.26g (10.8ミリモル)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液にp-フルオロベンジルアルコール 1.45g (11.5ミリモル)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。次いで、7-クロロ-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン 2.50g (10.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(13ml)溶液を室温で滴下し、還流下で3時間

加熱した。反応終了後、反応液を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた濃縮液にヘキサンを注加し、析出した結晶をろ取り粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物 2.25g (66.4%) を淡褐色結晶として得た。

融点：114－115℃。

マススペクトル(CI, m/z)：340 (M⁺+1)。

NMR スペクトル(CDCl₃, δ ppm)：0.14(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.39(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.59-0.65(m, 1H), 0.76-0.85(m, 1H), 0.89(d; J=6Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.13(dd; J=15Hz, 7Hz, 1H), 4.27(dd; J=15Hz, 6Hz, 1H), 5.63(d; J=12Hz, 1H), 5.68(d; J=12Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.47-7.52(m, 2H), 8.96(s, 1H)。

旋光度：[α]_D²⁰=+17.9 (C=0.50, EtOH)。

実施例 2

3-ホルミル-4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

(a) 4, 5-ジメチル-1-[(E)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

4, 5-ジメチルピロール-2-カルボン酸メチル 25.02g (163 ミリモル) 及び 18-クラウン-6 3.19g (12.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン(150ml) 溶液にカリウム t-ブトキシド 18.33g (164 ミリモル) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、(E)-2-メチルシクロプロピルメチルブロミド (ラセミ体) 12.70g (85.2 ミリモル) を加え、還流下で 7 時間加熱した。反応終了後、反応液を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残さをカラムクロマトグラフィー (溶

媒：トルエン)に付し、標題化合物(ラセミ体) 13.50g(71.6%)を茶色油状物として得た。

マススペクトル(CI, m/z): 222 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.20(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.48(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.67–0.93(m, 2H), 0.98(d; $J=6\text{Hz}$, 3H), 2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.21(d; $J=7\text{Hz}$, 2H), 6.76(s, 1H)。

(b) 4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

(E)-4, 5-ジメチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル)ピロール-2-カルボン酸メチル 10.00g を下記条件にて高速液体クロマトグラフィーに付し、標題化合物[(S, S)体] 3.33g 及びその対掌体[(R, R)体] 3.97g をそれぞれ得た。

分離条件

カラム: CHIRALCEL OJ (50 Φ *500mm、ダイセル化学製)

溶媒: ヘキサン/2-プロパノール (1000/1)

流速: 25 ml/min

標題化合物[(S, S)体]

マススペクトル(CI, m/z): 222 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.20(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.48(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.66–0.80(m, 1H), 0.82–0.91(m, 1H), 0.98(d; $J=6\text{Hz}$, 3H), 2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.21(d; $J=7\text{Hz}$, 2H), 6.76(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$ (C=1.00, EtOH)。

対掌体[(R, R)体]

マススペクトル(CI, m/z): 222 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.20(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H),

0.48(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.66-0.80(m, 1H), 0.82-0.91(m, 1H),
 0.98(d; J=6Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.77(s, 3H),
 4.21(d; J=7Hz, 2H), 6.76(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$ (C=1.01, EtOH)。

(c) 3-ホルミル-4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

ジメチルホルムアミド 1.10g (15.0 ミリモル) のトルエン (2ml) 溶液に
 オキシ塩化リン 2.15g (14.0 ミリモル) を添加し、室温で 30 分間攪拌し
 た。次いで、4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシ
 クロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル 2.21g (10.0 ミ
 リモル) のトルエン (6ml) 溶液を添加し、80℃で 10 時間加熱した。反応
 終了後、反応液を水に注加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し
 た後、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをカラムクロマトグラフィー (溶媒:
 酢酸エチル/ヘキサン=10/1) に付し、標題化合物 1.95g (78.2%)
 を淡黄色油状物として得た。

実施例 3

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ [2, 3-d] ピ
 リダジン

(a) 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[(E)-2-メ
 チルシクロプロピルメチル]-2, 3-ジメチルピロロ [2, 3-d]
 ピリダジン (ラセミ体)

(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチルブロミドの代わり
 に (E)-2-メチルシクロプロピルメチルブロミド (ラセミ体) を用
 いた他は実施例 1 と同様に反応を行い、標題化合物を収率 56% で得た。

融点：120－122℃。

マススペクトル(CI, m/z)：340 (M⁺+1)。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm)：0.14(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H),
0.39(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.59-0.65(m, 1H), 0.76-0.85(m, 1H),
0.89(d; J=6Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.13(dd; J=15Hz, 7Hz, 1H),
4.27(dd; J=15Hz, 6Hz, 1H), 5.63(d; J=12Hz, 1H), 5.68(d; J=12Hz, 1H), 7.05
-7.12(m, 2H), 7.47-7.52(m, 2H), 8.96(s, 1H)。

(b) 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1
-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,
3-d]ピリダジン

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[(E)-2-メチルシ
クロプロピルメチル]-2,3-ジメチルピロロ[2,3-d]ピリダ
ジン(ラセミ体)25.00gを下記条件にて高速液体クロマトグラフィーに
付し、酢酸エチルより再結晶して、標題化合物[(S, S)体]8.54g及
びその対掌体[(R, R)体]7.60gを得た。

分離条件

カラム：CHIRALCEL OJ (50Φ*500mm、ダイセル製)

溶媒：ヘキサン/エタノール(90/10)

流速：25ml/min

標題化合物[(S, S)体]

融点：114－115℃。

マススペクトル(CI, m/z)：340 (M⁺+1)。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm)：0.14(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H),
0.39(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.59-0.65(m, 1H), 0.76-0.85(m, 1H),
0.89(d; J=6Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.13(dd; J=15Hz, 7Hz, 1H),
4.27(dd; J=15Hz, 6Hz, 1H), 5.63(d; J=12Hz, 1H), 5.68(d; J=12.2Hz, 1H),

7.05–7.12 (m, 2H), 7.47–7.52 (m, 2H), 8.96 (s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +19.0^\circ$ ($C=0.99$, MeOH)。

対掌体 [(R, R) 体]

融点: 114–115 °C。

マスマスペクトル (CI, m/z): 340 ($M^+ + 1$)。

NMR スペクトル ($CDCl_3$, δ ppm): 0.15 (dt; $J=8$ Hz, 5Hz, 1H),
0.39 (dt; $J=8$ Hz, 5Hz, 1H), 0.58–0.66 (m, 1H), 0.78–0.85 (m, 1H),
0.89 (d; $J=6$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.13 (dd; $J=15$ Hz, 7Hz, 1H),
4.27 (dd; $J=15$ Hz, 6Hz, 1H), 5.63 (d; $J=12$ Hz, 1H), 5.68 (d; $J=12$ Hz, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.49–7.52 (m, 2H), 8.97 (s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -18.8^\circ$ ($C=0.98$, MeOH)。

試験例 1

プロトン・カリウム・アデノシントリホスファターゼ ($H^+ \cdot K^+ - ATPase$)

活性試験

ザックス (Sachs) らの方法 [J. Bio., Chem., 251, 7690 (1976)] に従い、新鮮なブタの胃粘膜層をホモジナイズおよび密度勾配超高速遠心法により調製したミクロソーム画分をプロトン・カリウム・アデノシントリホスファターゼ標品として用いた。タンパク濃度に換算して、30–80 μ g/ml の酵素標品を含む 70mM トリス塩酸緩衝液 (塩化マグネシウム 5 mM、塩化カリウム 20mM、pH=6.85) 0.75ml に、ジメチルスルホキシドに溶解した被検化合物溶液 10 μ l を加えて、37°C、振盪回数 200 回/分で、45 分間インキュベートした。8mM のアデノシントリホスフェート 2 ナトリウム塩溶液 0.25ml を加えることにより酵素反応を開始した。20 分間酵素反応を行い、10%トリクロロ酢酸-活性炭 (100mg) 溶液 1ml を加え、反応を停止させた。反応液を遠心分離 (4°C、3000 rpm、15 分間) した後、上清中のアデノシントリホスフェートの加水分解により生成した無

機リン酸をヨダ(Yoda)らの方法[Biochem. Biophys. Res. Commun., 40, 880(1970)]で比色定量した。また、塩化カリウムの存在しない反応溶液中の無機リン酸量も同様に測定し、塩化カリウム存在下での無機リン酸量から差し引くことによって、プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼ活性を測定した。コントロール活性値と被検化合物各濃度における活性値から阻害率(%)を求め、プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀ μg/ml)を求めた。その結果、実施例1の化合物は、IC₅₀<0.1 μg/mlの優れた活性を示した。

試験例2

ヘリコバクター ピロリに対する抗菌作用

抗菌力評価は、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) 9470、9472 及び 9474 株を用い、本発明化合物のヘリコバクター ピロリに対するMIC(Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度)値を求めることによった。

ヘリコバクター ピロリを平板培地上で4日間培養した。培地にはブレインハートインヒュージョン寒天(Difco 社製)を規定量の蒸留水に溶解し、オートクレーブで滅菌した後、ウマ血液(日本生物材料社製)を7%となるように分注して固化したものを用いた。

微好気条件下、37℃で4日間培養したヘリコバクター ピロリを生理食塩水中で菌量が約10⁸CFU/mlとなるように懸濁した。懸濁液を100倍希釈し、その約10μlをMIC測定用培地上に接種した。MIC測定用培地には、前培養用培地と組成が同じものを用いた。本発明化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し滅菌蒸留水で2倍希釈系列にした溶液と培地とを1:99の割合で混合し、シャーレ上で固化したものをMIC測定用培地とした。前培養と同様にしてヘリコバクター ピロリを微好気条件下、37℃において3日間培養した。培養終了後、接種部分の菌の生育を肉眼で観察し、菌の生育のみられなかった本発明化合物の最

小濃度を MIC(μ g/ml)とした。その結果、実施例 1 の化合物は、MIC $<$ 12.5 μ g/ml の優れた抗菌活性を示した。

試験例 3

胃酸分泌抑制作用

一群 3 乃至 5 匹のラットを一晩絶食した後、エーテル麻酔下、腹部正中切開し幽門を結紮した。胃及び十二指腸を体内の元の位置に復し、腹部切開部を閉腹した。カルボキシメチルセルローズナトリウム塩 0.5% 及びトウイン 80 (ポリソルベート 80) 0.4% 水溶液に一定量の試験化合物を懸濁させ、その懸濁液を経口でラットに投与した。又、対照として、カルボキシメチルセルローズナトリウム塩 0.5% 及びトウイン 80 (ポリソルベート 80) 0.4% 水溶液 (懸濁溶媒) を経口でラットに投与した。試験化合物又は懸濁溶媒の投与から 4 時間後に、ラットに二酸化炭素ガスを吸引させて安楽死させ、腹部を切開して胃を摘出した。ガラス製目盛り付き遠心管に胃の内容物を採取した後、遠心分離し、上清の容量 (ml) と沈渣の容量 (ml) を測定した。沈渣の容量が 0.5ml 以上のものは食糞としてデータから除外した。上清 100 μ l を試験管に採り、蒸留水 4 ml を加え、0.01 規定水酸化ナトリウムで、pH7.0 まで滴定した。標準酸濃度液として、0.1 規定塩酸 100 μ l に蒸留水 4ml を加えたものを同時に滴定した。胃酸酸濃度 (mEq/l)、胃酸排出量 (A0, μ Eq/hr) 及び抑制率 (%) は、以下の式に従い計算した。

$$\text{胃液酸濃度 (mEq/l)} = A / B \times 100$$

A : 上清 100 μ l の滴定に要した水酸化ナトリウム量 (ml)

B : 0.1 規定塩酸 100 μ l の滴定に要した水酸化ナトリウム量 (ml)

$$\text{胃酸排出量 (A0, } \mu\text{Eq/hr)} = \text{胃液上清量 (ml)} \times \text{胃液酸濃度 (mEq/l)} / 4$$

$$\text{抑制率 (\%)} = (C - D) / C \times 100$$

C : 懸濁溶媒投与群の A0 (μ Eq/hr)

D : 試験化合物投与群の A0 (μ Eq/hr)

各投与量 (0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg 及び 10mg/kg) における抑制率を対数用量に対する最小二乗法によって引いた用量－抑制率直線から、50% 抑制用量 (ID_{50} mg/kg) を求め、以下の表 2 に示した。

表 2 胃酸分泌抑制効果

| 試験化合物 | 胃酸分泌 50% 抑制用量 (ID_{50} mg/kg) |
|------------|----------------------------------|
| 実施例 1 の化合物 | 0.52 |
| 化合物 A | 1.64 |

化合物 A : 実施例 1 の化合物及びその対掌体の 1:1 混合物 (ラセミ体 : 特開平 7-247285 号の実施例 57 の化合物)

表 2 の結果から、胃酸分泌抑制作用に関し、実施例 1 の化合物は、そのラセミ体より、約 3 倍強い効果を示すことが分かった。

製剤例 1

錠剤

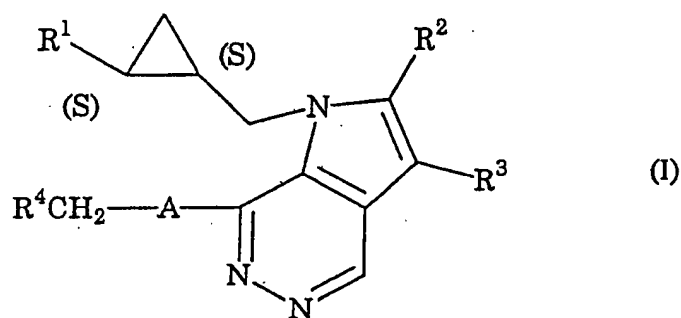
| | |
|--------------|------------|
| 実施例 1 の化合物 | 30.0mg |
| 乳糖 | 144.0 |
| トウモロコシデンプン | 25.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | <u>1.0</u> |
| | 200.0mg |

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1 錠 200mg の錠剤とする。

この錠剤は必要に応じて糖衣又はコーティングを施すことができる。

請求の範囲

1. 一般式



(式中、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、
 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、 C_1-C_6 アルキル基を示し、
 R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基を示し、
 A は、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。)
 を有する光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

2. R^1 が、 C_1-C_4 アルキル基である請求の範囲第1項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

3. R^1 が、メチル基である請求の範囲第1項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

4. R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、 C_1-C_4 アルキル基である請求の範囲第1項乃至第3項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

5. R^2 及び R^3 が、同一で、メチル基である請求の範囲第1項乃至第3項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

6. R^4 が、 C_1-C_4 アルキル、ハロゲン C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_4 アルコキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である請求の範囲第1項乃至第5項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

7. R^4 が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である請求の範囲第1項乃至第5項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

8. R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、2位、4位及び6位からなる群から選択される1乃至2の置換位が置換されたフェニル基である請求の範囲第1項乃至第5項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

9. R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、4位又は2, 4-位の置換位が置換されたフェニル基である請求の範囲第1項乃至第5項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

10. A が、酸素原子又は硫黄原子である請求の範囲第1項乃至第9項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

11. A が、酸素原子である請求の範囲第1項乃至第9項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

12. 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン、

7-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン及び

7-(4-クロロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジンからなる群から選択される光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

13. 請求の範囲第1項乃至第12項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

14. 医薬組成物が潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物である請求の範囲第13項に記載の医薬組成物。

15. 医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第12項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

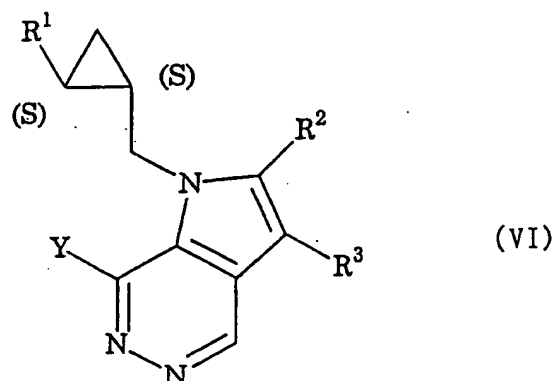
16. 医薬組成物が潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物である請求の範囲第15項に記載の使用。

17. 請求の範囲第1項乃至第12項に記載の光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を温血動物に投与する疾病の予防又は治療方法。

18. 疾病が潰瘍性疾患である請求の範囲第17項に記載の方法。

19. 温血動物がヒトである請求の範囲第17項乃至第18項に記載の方法。

20. 一般式

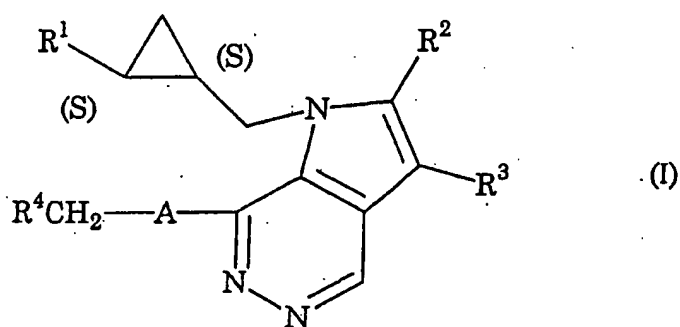


(式中、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 Y は、ハロゲン原子を示す。)を有する光学活性なハロゲノピロロピリダジン誘導体と一般式



(式中、 R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基を示し、 A は、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。)

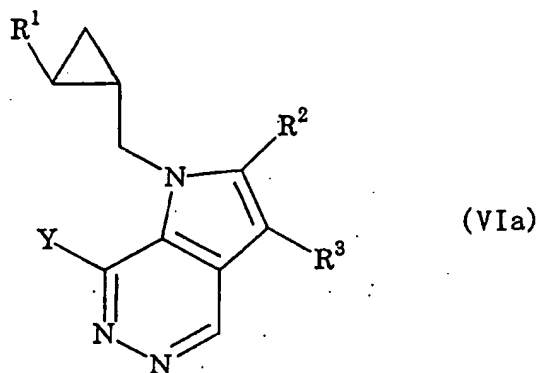
を有する化合物を反応させることによる、一般式



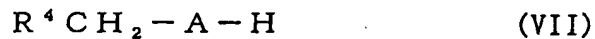
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びAは、前述したものと同意義を示す。)

を有する光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の製法。

21. 一般式

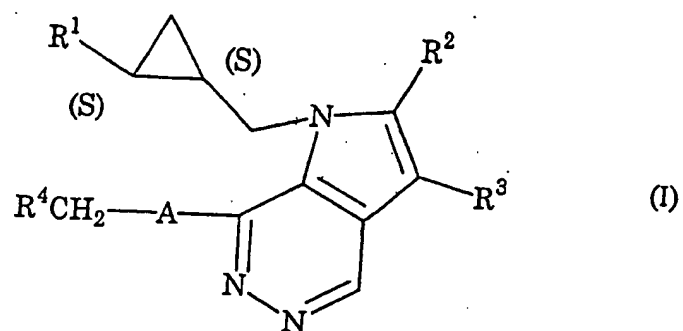


(式中、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、 C_1-C_6 アルキル基を示し、Yは、ハロゲン原子を示す。)を有するラセミ体のハロゲノピロロピリダジン誘導体と一般式



(式中、 R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基を示し、Aは、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。)

を有する化合物を反応させ、次いで、光学分割することによる、一般式



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びAは、前述したものと同意義を示す。)

を有する光学活性なピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03895

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P31/04, A61P1/04 | | |
|---|--|-----------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P31/04, A61P1/04 | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | EP, 742218, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED), 13 November, 1996 (13.11.96), cited in the present application, implementation examples 57, 58; experimentation examples 1-3; page 52, "Method A" & WO, 95/19980, A1 & JP, 7-247285, A & US, 6063782, A | 1-16, 20, 21 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | |
| <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | |
| Date of the actual completion of the international search 23 August, 2000 (23.08.00) | Date of mailing of the international search report 05 September, 2000 (05.09.00) | |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer | |
| Facsimile No. | Telephone No. | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03895

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/03895

| | | |
|--|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P31/04, A61P1/04 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P31/04, A61P1/04 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | EP, 742218, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED), 13. 11月. 1996 (13. 11. 96), 本願中で引用, 実施例57, 58, 試験例1-3, 第52頁「Method A」参照 & WO, 95/19980, A1 & JP, 7-247285, A & US, 6063782, A | 1-16, 20, 21 |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 23. 08. 00 | 国際調査報告の発送日 05.09.00 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 豊 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | 4C 9639 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 17-19 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。